FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE N° 133

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

R O Z E N Raymond

né le 3 Décembre 1932 à PARIS (10°)

Présentée et soutenue publiquement le: 1960

BILAN ACTUEL DE L'ACTION DES EXTRAITS DE TRYPANOSOMA CRUZI DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS.

Président : M. GALLIARD, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

R O Z E N Raymond

né le 3 Décembre 1932 à PARIS (10°)

Présentée et soutenue publiquement le:

BILAN ACTUEL DE L'ACTION DES EXTRAITS DE TRYPANOSOMA CRUZI DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS.

Président : M. GALLIARD, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

15-1-59

15-1-59

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.) Tanon, (L.), Velter (E.).

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . . **Jean VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	MÉNÉGAUX (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpétrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpétrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales — Broussais	GENNES (L. de)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Port-Royal	N...
Cliniques obstétricales — Tarnier	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpétrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.), m. conf.
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J), pr. s. ch. BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	COUGEROT (L.), m. conf.

	MM.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LÉGER (L.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	HAGUENEAU (J.), pr. s. ch. BOUDIN (G.) CONTE (M.) DOMART (A.) MILLIEZ (P.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) TURIAF (J.)

	MM.
Clinique neuro-rhumatologique	SÈZE (S. de)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) MERGER (R.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.,) LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma mère

Qui fut le plus fidèle soutien de mes études

A ma femme

Aux miens

A tous mes Amis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538122_0026

A Monsieur le professeur Galliard

Professeur de la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Messieurs

Moreau
Mouquin
Kourilsky
Turpin
Ravina
Delay
Brocq P.

Aux Médecins, Internes et Infirmières

de l'hôpital d'Epernay

Au cours de nos séjours dans les hôpitaux, nous avons pu voir traiter une femme, présentant un cancer du sein gauche par les extraits de Trypanozoma Cruzi. La malade était dans un très mauvais état général, malgré une opération et la série d'irradiations qui suivit. La mort semblait imminente, quand on entreprit ce nouveau traitement par extrait de T.C.

La femme mourut quand même en trois jours, et nous ne pûmes rien tirer de cette expérience.

Il est bien évident, ce cas malheureux ne permet pas de conclure. Il a au moins le mérite de nous avoir rendu curieux, et de nous faire rechercher dans la littérature médicale les expériences tentées avec cette méthode aussi originale qu'inattendue pour un néophyte.

Et c'est le sujet de ce travail. Il s'agira là d'une oeuvre de récapitulation, sur un objet très controversé, plutôt que d'une expérience absolument personnelle et originale.

Le cancer a le triste privilège d'avoir pris une place de choix dans les causes de la mortalité humaine. Il arrive maintenant au deuxième rang, après les maladies cardio-vasculaires. Il y a actuellement en France cent mille personnes, c'est à dire la population d'une ville importante, qui meurent chaque année.

De plus, le cancer se développe dans des proportions considérables. Ce fait est dû :

- d'une part au vieillissement de la population
- d'autre part aux moyens de détection infiniment plus développés
- enfin, à l'augmentation réelle, intrinsèque du cancer, en grande partie rançon de la civilisation moderne.

Comment se défendre contre un tel fléau ? La question est d'importance, et

malheureusement la réponse est incomplète, car l'origine de notre carence thérapeutique est que nous ne connaissons pas la cause du mal.

Deux grandes conceptions s'affrontent, ou pour mieux dire, se complètent, dans l'orientation thérapeutique :

- cancer maladie locale, avec pour conséquence l'action directe par destruction locale de la tumeur, à l'aide de la chirurgie ou des radiations R.X. radium, cobalt... c'est la méthode classique.
- cancer maladie générale, ou en tout cas signature de facteurs généraux méconnus. Traitement : essai d'action indirecte sur les éléments qui commandent le développement et la dissémination de la tumeur.

Ce deuxième concept thérapeutique, plus strictement biologique, est à la base d'un certain nombre de traitements modernes encore en expérience, et qui sont susceptibles dans l'avenir, de bouleverser profondément nos doctrines. C'est une partie de ce deuxième concept qui fera l'objet de notre étude.

Cette deuxième méthode, nouvelle venue dans la lutte contre le cancer, s'est engagée sur plusieurs voies :

- celle de l'acide folique, qui dans les mains de Léwisohn et Leuchtenberger a pu donner 40 % de bons résultats chez les souris cancéreuses.
- celle des produits bactériens découverte par Gratia et Linz, et qui, reprise par Sheer en 1933 semble donner quelques résultats.
- Les traitements hormonaux dont on a beaucoup parlé, en particulier l'hormonothérapie mâle et femelle, donnent parfois une amélioration de l'état général et des troubles fonctionnels, sans action permanente et totalement curative sur la néoplasie elle même, en particulier dans les tumeurs génitales et les tumeurs du sein.
- il en serait de même, selon le professeur italien Massimo Lup, avec l'emploi de dérivés de la cortisone. Mais ce sont là des résultats qui demandent confirmation et de nouvelles recherches, car il ne s'agirait que

d'un cas isolé où l'utilisation de la cortisone aurait fait disparaitre la douleur et provoquer un sentiment général de bien être sans que la tumeur elle même soit localement modifiée.

- la chimiothérapie reste à l'ordre du jour, et nombreuses sont actuellement les expérimentations poursuivies avec l'ypérite et son dérivé, la moutarde à l'azote, la podophylline, l'uréthane...

- enfin, celle des micro organismes dont Roskin fut le promoteur en 1938. Il porta l'attention du monde sur le tumoro-tropisme du Trypanosoma Cruzi (agent de la maladie de Chagas) et sur son action cytolytique vis à vis des cellules néoplasiques, tout en épargnant les tissus sains. C'est très exactement ce sujet qui nous retiendra.

" DE L'ACTION DE L'ENDOTOXINE SCHIZOTRYPANOSOMIQUE SUR LES TUMEURS MALIGNES "

par Roskin et Bongard.

" Les expériences ont montré que dans l'action thérapeutique de l'endotoxine, l'influence destructive directe de l'endotoxine sur les cellules malignes se combine à l'action stimulante de l'endotoxine sur le système réticulo-endothélial : une lésion ou un trouble de ce dernier fait baisser sensiblement le pourcentage de guérisons.

A la base de nombreux matériaux d'expériences, nous avons tenté à titre d'orientation, de transporter en clinique les données expérimentales obtenues.

Dans ce but, nous avons essayé de traiter par l'endotoxine trypanosomique un groupe de malades atteints de cancers du larynx.

Nous avons choisi cette affection parce que le cancer du larynx permet d'observer non seulement les changements qui surviennent immédiatement après les injections, mais le dynamisme même du processus.

L'endotoxine était préparée de la façon suivante : au plus fort de l'infection, on prenait le sang du coeur d'un cobaye infecté par le trypanosoma Cruzi, et dans un tube on l'additionnait de citrate à 2 % (4 cc de sang ajoutés à 1,5 cc de citrate).

Ensuite le sang était lentement centrifugé pendant 20 à 30 minutes. On décantait le sérum, on le gardait à la glacière (1 ou 2 dégré) durant 20 heures, et on l'inactivait ensuite à la température de 58 dégrés pendant 30 minutes. Après refroi-

dissement on ajoutait du rivanol à un pour mille (soit un centicube de rivanol pour dix centicubes de sérum). Ensuite la stérilité du sérum endotoxique était controlée par l'ensemencement et le sérum mis en ampoules de 1cc.

Il faut noter qu'avec le temps (10 jours environ) le sérum perd son activité thérapeutique. Il faut toujours le garder au frais.

Les injections se faisaient dans le tissu même de la tumeur. D'abord 0,5 cc pui 1 cc. La dose maximum fut de 2 cc. Une injection tous les deux jours ; on tenait scrupuleusement compte de l'état général et enregistrait toutes les réactions biologiques de l'organisme.

Nous avons soumis au traitement trois malades avec un cancer du larynx et un malade avec un cancer de l'oesophage. Tous les cas étaient inopérables, et incurables. Tous les malades furent préalablement soumis à la biopsie et l'examen histologique établit le caractère cancéreux de la tumeur.

MALADE N° 1 - Charpentier 62 ans.

Le 3 Mai 1937 le malade est hospitalisé pour subir un traitement à l'endotoxine.

Tableau du larynx : l'épiglotte n'est plus qu'une tumeur déformée, désagrégée, saignante. Les plis aryépiglottiques sont épaissis, et entièrement ulcérés ; les deux cordes vocales supérieures sont couvertes de tubercules et leur surface ulcérée.

Du 8 au 13 Mai, 2,5 cc. d'endotoxine furent injectés dans la tumeur de l'épiglotte et de la corde vocale gauche.

Après quoi, les tissus ont fortement pâli, l'hémorragie a cessé, les douleurs ont disparu complètement et le malade put manger facilement. Après 7 injections suivies d'un repos de 6 jours,on dut reprendre les injections, les douleurs étant réapparues. On fit en tout 13 injections en 1 mois 1/2 de traitement. On n'observa

jamais de réaction, ni locale ni générale. Vers la fin du traitement, le processus restait stationnaire, l'amélioration ne progressait plus.

Après avoir quitté l'hôpital, le malade est suivi et examiné tous les 15 jours jusqu'en octobre 1937 ; l'état de la tumeur est stationnaire, l'état général satisfaisant. Depuis cette époque le malade ne s'est plus représenté.

MALADE N° 2 - Confiseur 42 ans.

Egalement cancer du larynx ulcéré, hémorragique et douloureux ; grosses masses ganglionnaires satellites ; observé depuis le 2 Avril 1937.

Après deux mois de traitement (soit 16 injections d'endotoxine) les masses ganglionnaires diminuent considérablement, les douleurs cessent, la tumeur se ratatine, l'hémorragie s'arrête, les cartilages aryténoïdiens acquièrent une certaine mobilité. Le malade a repris deux kilogs. Vue l'amélioration survenue, le malade est alors admis à la radiothérapie (qui lui avait été refusée deux mois plus tôt à cause de son très mauvais état général).

Le 25 Aout, après traitement, le malade est réexaminé. Le larynx présente une amélioration sensible. L'état général est bon, le poids augmente. Depuis il n'est plus revenu.

Ainsi, nos données ont montré :

1°) - Dans un cas une amélioration clinique manifeste, prouvée par le fait que le malade après traitement à l'endotoxine, est admis à la radiothérapie.

2°) - Une diminution des phénomènes inflammatoires.

3°) - L'arrêt de l'hémorragie des tumeurs.

4°) - L'action anesthésique des injections d'endotoxine.

Comme le cancer du larynx est une maladie extrêmement grave, et que les narcotiques restent souvent sans résultats, nous pensons qu'à la base de nos essais limités, des observations ultérieures s'imposent."

Bulletin de biologie et de médecine expérimentale de l'U.R.S.S. - Mai 1939.

C'est par cet exposé bref mais substantiel, que Roskin faisait connaitre au monde ses premiers travaux sur l'endotoxine du Trypanosoma Cruzi et son influence sur l'évolution du cancer humain.

Des auteurs (Karczag, Csaba, Mémeth) en 1931, se basant sur le fait que les trypanosomes provoquent une carence considérable en oxygène, ont étudié l'action de Trypanosoma Equiperdum sur les souris atteintes d'adénocarcinome d'Ehrlich. Ils conclurent que l'allongement de la durée de l'incubation des tumeurs traduisait peut-être une atténuation de la malignité des néoplasmes.

Roskin à Moscou avait commencé dès 1929 ses recherches. Il choisit Trypanosoma Cruzi pour sa propriété de provoquer des infections chroniques, et surtout en raison de son tumorotropisme lors des inoculations pratiquées à la souris cancéreuse, et enfin pour les observations cliniques de rétrocession momentanée des néoplasies chez l'homme pendant l'évolution d'une maladie de Chagas.

En 1931, il publiait ses premiers résultats sur l'action des protozoaires et de leurs toxines dans les cancers expérimentaux.

En 1938, les publications de Roskin et de son école paraissaient plus nombreuses et plus triomphantes que jamais. On sortait des travaux de laboratoire pour tenter l'expérience humaine.

Ces travaux firent immédiatement du bruit, et depuis 1938 de nombreux chercheurs ont tenté de retrouver l'action annoncée par les premiers auteurs sur les can-

cers cliniques ou expérimentaux de types variés.

- Engel en Allemagne, concluait que l'endotoxine n'avait aucune influence sur la marche du cancer.

- Malisoff lors du 4ème congrès international de recherches sur le cancer apportait au contraire des résultats encourageants. Il présentait dans son rapport une régression complète de greffes d'adénocarcinomes mammaires spontanés de la souris dans 56 % des cas.
  40 souris greffées avec le sarcome T 180 étaient vivantes et en voie de guérison au moment où l'auteur fit son rapport.
  Malheureusement ce résultat était entaché d'un grave vice : la souche tumorale 180 employée a des régressions spontanées dans plus de la moitié des cas, et les résultats attribués à l'endotoxine de Roskin pourraient bien alors n'être que des régressions naturelles.

- Aux Etats Unis, Hauschka et son école entreprirent une vaste recherche expérimentale de 1945 à 1948, sur plus de 1.300 souris. Là, les trypanosomes vivants produisaient bien une inhibition de la croissance des tumeurs, mais très peu de régression, et surtout on n'observait pas de survie des animaux traités par rapport aux animaux témoins. L'action inhibitrice était cependant nette, car si l'on jugulait l'infection par le Bayer 7602, la croissance de la tumeur reprenait.
  Par contre, l'endotoxine elle même était sans action et Hauschka observait même une mortalité plus grande chez les animaux traités que chez les témoins.

- D'autres encore, comme Spain, Molomut, Warshaw, Lob, expérimentent et n'apportent que des résultats incomplets et critiquables.

- En France, le professeur Gaillard essaye aussi de vérifier les résultats, sans succès.

Puis Rudali, sous la direction du Professeur Brumpt, fait une thèse

(1943) dédiée à la vérification des résultats de Roskin, et ses conclusions ne sont pas non plus très favorables à l'école russe. Il employe pour ce faire, un épithélioma de l'utérus développé spontanément sur une rate et conservé par passages successifs à travers 94 générations, donc apparemment stable et non susceptible de régression naturelle. Les trypanosomes provenaient d'une souche isolée par le professeur Brumpt à Tomala au Mexique. Il fit trois séries d'expériences dans lesquelles l'inoculation précédait, était simultanée, ou suivait la greffe des tumeurs. Aucune différence notable ne fut remarquée dans les trois séries entre la survie des animaux traités et celle des témoins.

En 1947 et 1948, à Paris (Bichat, la Salpétrière, l'Hôtel-Dieu, et Villejuif) des séries de malades cancéreux inopérables furent traités par la maladie de Chagas et les travaux rapportés(pour Villejuif), par Riccardo Martinez Maranon, dont nous reparlerons.

Enfin, citons le professeur Coudert, de Lyon, dont les travaux magnifiques ont redonné. , du moins en France, toute sa valeur à cette thérapeutique si controversée.

Comme on a pu le lire, les résultats différaient profondément selon les auteurs, et le plus souvent étaient contraires aux conclusions de Roskin.

Toutefois aucun auteur n'a pu employer une préparation présentant des caractères de stabilité et de constance satisfaisants, et d'autre part le mode de réalisation de la greffe néoplasique, son mode d'évolution ainsi que l'incidence du traitement dans le cours de celle-ci ne semble pas avoir suffisamment retenu l'attention des chercheurs.

Il est à noter également, que dans l'ensemble, tous ont retrouvé à des degrés divers, des modifications sous l'influence du traitement, portant sur la réduction au moins momentanée du volume des tumeurs ou des adénopathies, ainsi que la cicatrisation des lésions ulcérées et l'amélioration de l'état général.

Il est intéressant de reprendre les premiers travaux de Roskin et de voir les idées générales qui l'ont poussé dans cette voie, aidé par Klyuéva.

En Amérique du Sud, les chercheurs avaient déjà souvent utilisé la maladie de Chagas comme matériel d'étude. Ils ne semblaient pas cependant avoir remarqué une corrélation particulière entre l'évolution de la trypanosomiose et celle du cancer.

On peut donc bien dire que les Russes sont les inventeurs de cette nouvelle méthode de traitement du cancer, attachés à cette étude depuis près de trente années.

Si nous ne retenons que les recherches expérimentales sur les tumeurs greffées de l'animal, les auteurs russes, opérant sur la tumeur greffée de la souris font état d'un parasitisme électif des cellules néoplasiques par le trypanosome, dans le cas d'inoculation expérimentale de la maladie.

Ce parasitisme donnerait lieu à une lyse de la cellule s'étendant même à toutes les cellules néoplasiques du sujet traité. C'était déjà un fait fort curieux, car on sait que dans la maladie de Chagas du sujet non cancéreux, les trypanosomes se distribuent préférentiellement dans le myocarde, le foie, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes du malade.

Tant que dure l'infestation expérimentale, les tumeurs cessent de s'accroître ou rétrocèdent, pour reprendre leur évolution habituelle à la guérison de la maladie parasitaire.

Les auteurs remarquèrent ensuite que la destruction des cellules néoplasiques n'était pas mécanique, puisqu'ils obtinrent des résultats semblables avec un extrait de corps parasitaires contenant une fraction active et dénommée "endotoxine".

Dans leurs publications, Roskin et Klyuéva font état de séries de souris greffées avec le sarcome de Crocker donnant 85 % de guérison dès le 14ème jour de traitement, alors que les témoins présentent 92 % de porteurs de tumeurs évolutives.

Cette substance active s'est montrée douée de propriétés entièrement différentes de celles des procédés de chimiothérapie jusque là étudiés, ce qui en fait l'originalité ainsi que l'intérêt en ce qui concerne la biologie de la cellule cancéreuse.

Ce principe actif s'apparente par ses propriétés aux substances de type enzymatique.

- Il siège dans le protoplasme même du parasite et n'est libéré que par destruction de celui-ci.
- Il est soluble dans l'eau, et résiste plus ou moins à l'alcool, aux acides gras, à certains antiseptiques dilués (sels de mercure, rivanol).
- Il est filtrable sur bougie Beckerfeld L3.
- Il résiste 20 minutes à 50° centigrades et perd ses propriétés au bout de 10 à 12 jours, conservé à l'état liquide à basse température (+ 1° C); aussi les suspensions doivent elles être préparées extemporanément.

Cette "endotoxine" fut préparée en prélevant le sang du coeur d'une souris infectée, et en suivant le processus indiqué plus haut (bulletin de biologie de l'U.R.S.S.).

Par la suite cette substance dite K.R. (Klyuéva et Roskin, promoteurs de la méthode) fut préparée à partir de cultures de Trypanosoma Cruzi.

Pour normaliser son activité, ces chercheurs ont imaginé une unité correspondant à un million de parasites. Il est a noter que les diverses souches de Trypanosoma Cruzi ne présentent pas toutes un égal pouvoir antitumoral, et qu'il faut en premier lieu sélectionner une souche active.

A côté des résultats expérimentaux dont nous avons parlé, les auteurs russes rendaient compte également d'une expérimentation humaine assez large portant sur plusieurs dizaines de cas. Les résultats annoncés étaient assez impressionnants : rétrocession de tumeurs du larynx (Société biologie URSS), de l'oesophage, du sein, de la lèvre, du col de l'utérus, leucoplasies buccales, polypes adénomateux du rectum.

Parfois la guérison totale est signalée par le seul traitement biologique dans des lésions au premier stade.

De même des lésions au stade 4 (donc inopérables) ont pu régresser jusqu'à redevenir opérables. D'après Roskin l'effet serait proportionnel à la dose injectée et il existe actuellement une tendance à l'augmentation des doses et de la durée du traitement.

Les auteurs signalent : le ramollissement des tumeurs parfois leur fistulisation avec liquéfaction des tissus néoplasiques.

: des phénomènes généraux tels que réactions thermiques et sensations de tiraillements dans les masses tumorales.

Enfin, le traitement semble actif quel que soit le développement ou le type histologique, mais surtout dans les types épithélial et glandulaire.

L'involution sous l'influence du traitement a été observée aussi bien dans le foyer initial de la tumeur que dans les métastases ou les récidives. Cette involution se produit tant que dure la médication, mais cesse avec l'arrêt de celle-ci.

Mais les doses à utiliser ne sont que très mal précisées par les auteurs russes. Elles varient en effet de 50.000 à 5 millions de trypanosomes pour une injection et de 1,5 million à 55 millions pour un traitement, administrés par voie intramusculaire en 25 ou 50 injections. Le traitement peut sans inconvénient être prolongé pendant des mois ou même des années (deux ans et demi et plus).

Il en découle une obligation de continuer les injections jusqu'à disparition complète de la tumeur et des cellules malignes isolées.

Toutefois lorsque l'involution a été complète, la tumeur ne récidive plus et ne donne plus de métastases.

Une exérèse partielle de la tumeur aide la biothérapie et permet une involution plus rapide. Inversement un traitement préopératoire permet de limiter l'ablation de la tumeur dans les limites de l'atteinte macroscopique.

Il a été possible enfin, d'obtenir la régression de cas inopérables à des stades opérables.

Tels étaient, en résumé, les résultats des travaux russes avec l'injection de trypanosomes et plus tard de l'endotoxine.

Les essais de vérification, en clinique humaine, se révèlèrent, à la vérité, très décevants, comme nous l'avons déjà montré. Mais dans une certaine mesure ces échecs sont explicables du fait que l'homme est relativement peu sensible à la maladie de Chagas. Dans le cas d'inoculation unique, il fait une maladie spontanément curable, avec une faible parasitémie.

D'autre part chez l'homme, la localisation du parasite ne se fait pas exclusivement dans les tissus néoplasiques, comme Roskin l'avait constaté chez l'animal.

Enfin, la souche même utilisée a vraisemblablement une grande importance, car son tumoro-tropisme peut varier.

Ces considérations ont été bien mises en évidence par les travaux de Martinez Maranon qui, en 1949, ayant eu connaissance des travaux russes, fit une étude sérieuse de l'influence de la maladie de Chagas sur le cancer. Il observa à Villejuif 26 cas de cancéreux auxquels on inocula la maladie de Chagas. Il s'agissait de sujets dont le cancer était très avancé et, dans l'état actuel de nos connaissances, condamnés à une mort plus ou moins rapide.

Ces expériences sont rapportées dans le bulletin de la société de pathologie exotique de 1950.

Maranon utilise deux modes d'inoculation des trypanosomes :

- Dépôt des déjections de triatome sur des scarifications cutanées de l'avant-bras.
- Injection sous-cutanée de sang de souris trypanosomique.

De toute façon il se produit :

- Une réaction locale : le chagome d'inoculation avec adénopathie satellite,
- et une réaction générale, traduite surtout par la fièvre quasi constante (fièvre dont on pourrait comparer la courbe à celle d'une infection typhoïde, avec une première partie faite d'oscillations ascendantes, puis une partie en plateau et enfin une chute par oscillations descendantes, le tout durant un mois environ).

Il s'ajoute d'autres manifestations :

- Troubles cardiaques classiques et précoces. Il s'agit de myocardite avec dyspnée, oedème et électrocardiogramme perturbé.
- Hypertrophie du foie, de la rate et des ganglions qui serait dûe à une hypertrophie diffuse de tout le système hystiocytaire.
- Troubles nerveux variés.
- Troubles digestifs, glandulaires, respiratoires.
- Eruptions cutanées prenant tous les types,labiles et disparaissant sans laisser de traces.

Des tests : inoculation aux animaux, culture, xénodiagnostic,biopsies conjonctivales et glandulaires, goutte épaisse, révèlent des parasites dans le sang, plus ou moins rapidement.

Maranon tire les conclusions suivantes de l'observation des 26 cas :

- 16 malades sont morts soit à l'hopital soit chez eux, entre 15 jours et un mois après l'inoculation dans les délais prévus si l'inoculation n'avait pas eu lieu.

- 10 malades sont sortis de l'hopital et ont été perdus de vue après un temps d'observation de un à trois mois.

Du point de vue histologique, 7 biopsies et 1 prélèvement post-mortem, au

total 12 fragments ont été vus en coupe par le Professeur Galliard ou par Monsieur Brumpt. Ils ne trouvèrent pas de forme leishmania de Trypanosoma Cruzi, ni dans les cellules cancéreuses ni dans le stroma des tumeurs. Une seule fois, ils rencontrèrent des images de lyse cellulaire pouvant être attribuée à Trypanosoma Cruzi.

En somme, l'inoculation ne semble pas avoir prolongé de façon notable la survie des malades.

Cependant l'analyse précise de certains cas cliniques rapportés par Maranon inclinait à moins de pessimisme. Nous en avons relevé trois qui semblent présenter une influence de la médication trypanosomienne sur l'évolution de la néoplasie.

CAS N° 1

Il s'agit d'un cultivateur de 34 ans ; il présente une volumineuse adénopathie ulcérée de la chaine carotidienne droite, dont le début remonte à 5 mois.

L'état général est satisfaisant mais grande gêne à la déglutition, changement de voix, amaigrissement important.

Une biopsie du 3 Juin 1947 montre un épithélioma atypique.
Le 17 Décembre 1947 inoculation de Trypanosomes au bras droit.

Deux ou trois jours après le début de la fièvre, le suintement séropurulent que l'on observait au niveau de l'ulcération commence à diminuer pour se tarir entre le 10ème et le 20ème jour. Mais la sécrétion reprend quand le malade quitte l'hôpital.

CAS N° 2

Il s'agit d'une femme de 73 ans ; elle présente un épithélioma du mollet gauche, dont le début remonte à 8 ans.

A l'examen, grosse plaie ovalaire de 9 centimètres de diamètre, anfractueuse, sale, suintante, d'odeur fétide, entourée d'un gros bourrelet charnu et dur. Au trian-

gle de Scarpa on note une grosse masse de ganglions durs et adhérents.

L'etat général est bon, la douleur modérée, l'esprit alerte.

Le 19 Décembre 1947 on inocule du Trypanosoma Cruzi à la face antérieure de la cuisse droite.

En une quinzaine de jours les dimensions de la tumeur se sont réduites de façon évidente et son aspect s'est sensiblement amélioré. Le gros bourrelet charnu a disparu, la base parait plus souple, le fond s'est nettoyé et régularisé, les sécrétions ne sont plus fétides.

Cependant le 19 Janvier apparait une gangrène du membre inférieur avec oscillations supprimées à la jambe. L'état général fléchit rapidement et la malade meurt le 14 Février.

CAS N° 3

Il s'agit d'un maçon de 55 ans, possesseur d'un épithélioma spinocellulaire de la langue.

A l'examen la langue n'est plus qu'un moignon du tiers de son volume normal, avec une ulcération irrégulière bourgeonnante, sale, recouverte de fausses membranes. L'haleine est fétide. On note de gros ganglions sous maxillaires.

Le sujet ressent des douleurs atroces non calmées par la morphine.

Le 19 Décembre 1947 l'inoculation est pratiquée.

Peu de temps après, les douleurs deviennent moins intenses, l'ulcération se nettoie, l'haleine est moins fétide.

Mais ces phénomènes sont fugaces. L'évolution tumorale reprend, l'état général est des plus mauvais quand la famille le reprend.

Citons également un cas de Brumpt.

Henri B... 51 ans.

Epithélioma malpighien du sinus maxillaire gauche datant de presque deux ans.

Inoculé le 30 Avril 1947.

Le mois suivant les masses tumorales semblent s'aplatir et on croit remarquer une certaine régression locale quand le malade meurt le 6 Juillet 1947.

Que penser de ces cas cités par Martinez Maranon ?. Evidemment les malades sont morts assez rapidement. Mais il s'agissait là de l'inoculation des trypanosomes eux-mêmes en une seule fois. La souche utilisée était bénigne. La maladie peu virulente.

Les conditions décrites étaient loin de celles données par Roskin qui concentrait les trypanosomes, faisait plusieurs injections.

Et néanmoins on note dans les cas présentés une réparation plus ou moins nette de la néoplasie et de ses signes extérieurs, momentanée mais certaine. L'infection trypanosomienne est trop faible par elle-même pour agir rapidement fortement, mais on ne peut lui nier systématiquement toute action.

De toute façon, là n'apparaissait pas la meilleure voie pour l'utilisation de l'action des trypanosomes sur le cancer.

Déjà Roskin et son école ne demandait pas à l'infestation schyzotrypanosomienne d'agir, mais à un filtrat préparé de façon plus ou moins compliquée, "l'endotoxine". Car ce ne sont pas les parasites eux-mêmes qui provoquent la régression de la néoplasie, mais, comme nous l'avons déjà dit, une substance active se trouvant dans le protoplasme même des trypanosomes et douée de propriétés la rapprochant des enzymes.

C'est en partant de ces considérations que depuis 1946 quelques chercheurs français, avec pour chef de file le Professeur Coudert, ont cherché à préciser les

conditions d'action d'un extrait stabilisé de Trypanosoma Cruzi, d'action constante et titrable, et à mettre en évidence son action lytique vis à vis de la cellule néoplasique d'un cancer expérimental greffé sur un rat.

Dans les comptes-rendus des séances de la société de biologie, le 16 Janvier 1950, on pouvait lire un rapport de P. Jutin, sur ce sujet. On y peut relever notamment ceci :

"Les résultats publiés aujourd'hui portent sur 160 rats. Chez cet animal, l'évolution de la greffe d'un fragment de tumeur est très régulière.

On constate au bout de 8 à 10 jours un fléchissement de l'état général et l'apparition à l'endroit de la greffe d'une petite tumeur dure et mobile. Dès lors, en l'absence de traitement, la tumeur grossit et acquiert en deux semaine un volume important, puis se nécrose et s'ulcère.

L'animal meurt cancéreux, anémique et avec des métastases.

Actuellement, nous utilisons des lots formés uniquement de rats mâles.

Les injections de lysat de Trypanosoma Cruzi lavés, préparés selon un processus original dérivé de celui de Roskin, furent pratiquées à distance de la tumeur, quotidiennement, mais selon les lots, à des moments différents de l'évolution.

Les résultats peuvent être ainsi résumés :

Témoins : 95 % des cas, décès par hémorragies, nécrose et ulcération de la tumeur qui ne cesse de s'accroître.

Animaux traités précocement, entre le 7ème et le 10ème jour après la greffe :

- résultat médiocre : 10 % longue évolution de la tumeur, peu de tendance nécrotique, décès avec métastases ganglionnaires.
- résultats bons : 30 % ; arrêt momentané du développement tumoral. Décès après longue évolution. Pas de métastases.
- résultats excellents : 60 % ; régression et disparition de la tumeur. Animaux toujours en vie.

Animaux traités tardivement après le 15ème jour suivant la greffe :

- résultats mauvais dans 80 % des cas.
  - Les animaux meurent assez rapidement avec cependant quelques jours de retard sur les témoins.
  - La tumeur semble subir un certain freinage dans son développement, mais les animaux succombent du fait de métastases et de nécrose tumorale.

Donc action d'autant plus nette que plus précoce dans l'évolution de la masse tumorale. Ce qui semble intervenir dans l'action de Trypanosoma Cruzi est, en effet, non la dose injectée, mais l'âge surtout, le volume et le potentiel évolutif de la tumeur".

Le Professeur COUDERT, dans "La Semaine des Hôpitaux", de 1956, développait encore des données, et nous lui empruntons les lignes suivantes :

Il utilise une "souche de sarcome indifférencié à grosses cellules. Cette tumeur est entretenue par la greffe d'un fragment de la grosseur moyenne d'une lentille ou d'un pois, prélevée dans une tumeur en pleine évolution, en pleine zône d'infiltration, sans nécrose ni infection provenant d'une ulcération de la tumeur".

Ce greffon est inséré aseptiquement sous la peau du flanc, à un ou deux cms de profondeur.

Pour assurer une plus grande régularité et une plus grande constance dans les résultats, la technique de greffe a dû subir quelques modifications. Le plus souvent, Coudert s'est adressé à la greffe par injection sous-cutanée d'une suspension de cellules cancéreuses obtenues par broyage aseptique d'un fragment de tumeur prélevée elle aussi aseptiquement. La suspension dans le sérum physiologique tiédi, en quantité de 1/2 à 1/4 de cm3, est ainsi répartie très exactement et très régulièrement entre tous les animaux, témoins ou traités ; de plus, un contrôle cytologique est pratiqué chaque fois sur un étalement de la suspension.

La tumeur évolue en un mois, grossit, s'accompagne de métastases ganglion-

naires et viscérales, et entraine la mort par cachexie et anémie.

Les animaux choisis sont de jeunes râts mâles, en bon état général, tenus en observation avec un régime équilibré, en veillant particulièrement à l'apport vitaminique. Chaque animal est marqué, pesé régulièrement et toutes les observations marquées sur fiches.

"L'évolution spontanée est d'une grande régularité : dès le 5ème jour, on perçoit au lieu d'injection la présence d'une petite tuméfaction dure, et l'animal présente un fléchissement de l'état général : poil terne, amaigrissement. La tumeur augmente régulièrement de volume jusqu'à devenir énorme, génant l'animal qui maigrit, s'anémie, se cachectise et meurt vers la fin de la 4ème semaine. L'autopsie et l'examen anatomopathologique montrent qu'il s'agit bien d'une tumeur maligne, donnant des métastases ganglionnaires et viscérales qui sont du même type cellulaire indifférencié ".

Les résultats sont alors les suivants :

1°) - Injection intramusculaire d'une dose unique, massive, d'extrait (20 millions de Trypanosomes) sur des rats porteurs de tumeurs évoluées (datant de 3 semaines environ) :

- on constate un arrêt momentané dans l'extension de la tumeur mais l'évolution reprend ensuite et la survie n'est pas augmentée.

2°) - Injections quotidiennes de l'extrait stabilisé. Traitement commençant 7 jours après la greffe (la tumeur est nettement visible) et durant 15 jours :

- dans 80 % des cas, guérison définitive, la tumeur ayant disparu à la fin des 15 jours de traitement ne laissant qu'un nodule de la grosseur d'un grain de blé. L'état général est excellent six mois après la fin du traitement, et une nouvelle greffe carcinomateuse pratiquée chez eux évolue comme chez les témoins, de façon absolument normale. Il ne s'agit donc pas d'un phéno-

mène d'immunité spontanée ou acquise par le traitement.

, Traitement commencé 10 jours après la greffe et prolongé pendant un mois :

- 40 % de succès sous forme de guérison définitive.
- dans les autres cas, l'évolution est stoppée durant le traitement, mais reprend à la cessation de celui-ci et jusqu'à ce que mort s'ensuive.

Série où le traitement commence 15 jours après la greffe et dure 21 jours :

- résultat franchement mauvais, la tumeur continuant d'évoluer. Cependant les métastases manquent fréquemment dans le groupe des animaux traités, alors qu'elles sont de règle chez les témoins.

Ainsi comme nous le voyons, les résultats sont particulièrement dignes d'intérêt, et leur étude montre le type d'action du produit :

- une dose quotidienne faible ne fait que retarder légèrement le développement de la tumeur par rapport aux témoins.
- une dose plus forte permet un retard plus marqué, mais le résultat final n'est guère différent.
- une dose encore plus forte limitera le développement au volume d'un nodule réactionnel réduit.

Mais l'essentiel est surtout dans la nécessité d'un traitement précoce et entretenu suffisamment longtemps.

Le produit utilisé n'est pas exactement comparable à celui de Roskin et son école. En effet, celui-ci est instable à la chaleur, perd ses propriétés rapidement, est sensible à certains antiseptiques ; il ne peut être titrable et peut donc varier d'une préparation à une autre.

Toutes ces raisons ont conduit le Professeur Coudert à rechercher la stabilisation de l'endotoxine de Roskin, et le principe utilisé est la lyophilisation, ou "cryodessication" qui permet de conserver intacte la vitalité des produits biolo-

giques particulièrement fragiles.

Les cultures de Trypanosoma Cruzi sont donc lyophilisées à raison de 3.600 millions de corps de Trypanosomes par ampoule, et le produit peut ainsi être conservé des années. Il suffit, au moment de l'emploi de le diluer dans un ou deux centimètres cubes de solvant spécial.

C'est ce produit qui est utilisé pour le traitement des cancers humains. La dose standard utilisée correspond à environ 3 milliards 600 millions de Trypanosomes, mais elle peut être modifiée.

La toxicité propre de l'extrait n'est pas en cause puisque l'animal sain ou l'homme porteur d'un néoplasme peu avancé peuvent supporter des doses de l'ordre de 10 fois la dose standard.

Au cours du traitement, la tolérance locale de l'extrait injecté par voie intramusculaire, s'est montrée excellente : pas de réaction locale et résorption en moins de 24 heures.

L'extrait de Trypanosomes, inactivé par les sucs digestifs, doit être administré par voie parentérale, et étant donné sa nature protéïque, il faut éviter l'introduction directe dans les vaisseaux, génératrice de chocs protéïques.

Il diffuse parfaitement dans les tissus et la circulation quand on l'introduit par voie intramusculaire, et se fixe électivement sur le tissu tumoral de façon rapide et massive, pour être libéré ensuite progressivement de la 9ème à la 24ème heure. Il semble donc de peu d'intérêt de l'injecter directement dans la masse de la tumeur.

Les propriétés biologiques de l'extrait on été soigneusement étudiées. Sa tolérance est parfaite par les tissus, son innocuité complète pour les fonctions normales de l'organisme, même lors de l'administration de doses massives et prolongées.

L'appareil hémopoïétique, l'appareil urinaire, le tractus digestif, l'appareil ostéo-musculaire, le système nerveux, le psychisme ne présentent ni altération ni dysfonctionnement.

ETUDE DU MODE D'ACTION DE L'EXTRAIT

L'action sur les cellules tumorales est complexe. Selon les doses, la durée du traitement, le dégré de saturation des cellules par l'extrait, on peut distinguer différents stades histologiques.

A.- A un premier stade cependant, seules les modifications cytologiques sont appréciables. Elles comportent essentiellement :

- une diminution constante des dimensions du noyau(indice nucléo-plasmatique), témoin d'une modification du trouble et peut être du métabolisme de la cellule tumorale.
- une diminution constante des dimensions du nucléole, avec tendance à la normalisation du rapport noyau/nucléole.
- une diminution de la teneur en acide ribonucléique des cellules néoplasiques traitées, témoin d'une perturbation des synthèses nucléaires indispensables à la croissance et à la multiplication des cellules malignes.
- une diminution parallèle de la proportion des cellules en mitose (indice mitotique), témoin de la perte de leur potentiel de multiplication rapide.

B.- Mais ce stade de simples changements cytologiques peut être suivi, lors de traitements suffisamment intensifs et prolongés, de modifications histologiques. Elles se traduisent par l'arrêt de croissance du tissu de néoformation et comportent :

I - un stade de régression des cellules malignes.

II - un stade de modification du stroma et de modification des réactions de défense locale et générale.

III - un stade de réaction monocytaire macrophagique.

IV - un stade de réaction cancérolytique.

En somme, une prolifération conjonctive tend à séparer et isoler les cellules néoplasiques modifiées dans leur structure. Elles cessent de se présenter en amas compacts et sont comme essaimées dans une trame collogène pure. Ultérieurement apparait un stade de réaction monocytaire et macrophagique, et finalement un stade d'étouffement des cellules néoplasiques isolées dans un tissu conjonctif cicatriciel.

Le professeur Coudert a vérifié si l'action du lysat de Trypanosoma Cruzi pouvait être observé "in vitro", c'est à dire en faisant abstraction des réactions de l'organisme du porteur de tumeur.

Pour cela, il étudie les modifications cytologiques produites par le contact des cellules néoplasiques avec l'extrait. Des fragments uniformes de tumeurs en pleine période d'envahissement sont découpés et conservés pendant 20,30 ou 40 minutes,

- les uns dans une solution d'extrait de Trypanosome dans du sérum physiologique stérile et maintenu à 37°
- les autres dans du sérum physiologique pur et stérile.

Des frottis et des coupes sont ensuite préparées avec les différents fragments, selon la même technique et colorées au May-Giemsa. L'étude des préparations montre alors :

- l'aspect des cellules prélevées immédiatement et fixées n'est pas très différent de celui que présentent les cellules ayant séjourné dans le sérum physiologique pur après un séjour de 30 minutes.
- après 20 minutes et surtout 30 minutes, les cellules ayant été au contact de l'extrait présentent un aspect de lyse avec décoloration et pycnose de nombreux noyaux, taille cellulaire rétrécie, formes d'involution, et tissu conjonctif hyperplasié.

Puis, pour contrôler la valeur des altérations subies par les cellules, on greffe les fragments ainsi traités.

- alors que les fragments prélevés immédiatement ou ayant séjourné dans le sérum donnent lieu à une évolution normale,
- les fragments soumis à l'action de l'extrait ne donnent lieu à aucune évolution maligne, mais seulement à un granulome inflammatoire se résolvant spontanément.

C - Ce remaniement histo-cytologique va de pair avec la normalisation des métabolismes nucléaires. Les travaux russes ont montré en effet, sous l'influence de l'extrait, la diminution de la surcharge en acide ribonucléique des noyaux des cellules malignes et la normalisation des échanges cellulaires passant du type anaérobie au type aérobie, avec oxydation complète du glucose (on sait que la glycolyse incomplète, intense, est une des caractéristiques du métabolisme vicié de la cellule néoplasique).

La circulation et la fixation élective de l'extrait ont été suivis dans le sang et les extraits tissulaires de la souris cancéreuse par la méthode de déviation du complément à froid.

- pendant les six premières heures on assiste à une fixation élective, intense et rapide, dans le tissu tumoral.
- de la neuvième à la vingt-quatrième heure, l'élimination se fait avec réapparition de l'antigène dans le sang, le foie, la rate.

Ainsi donc, il semble que sous l'action de l'extrait de trypanosomes, les cellules néoplasiques normalisent leur métabolisme ce qui les rend plus accessibles et plus sensibles aux mécanismes normaux de défense de l'organisme. On aboutit à la destruction et la disparition des cellules malignes, et à l'organisation fibroblastique d'un tissu conjonctif ferme. Les auteurs russes interprètent ces faits comme un mécanisme de défense et de guérison physiologique naturelle.

Ces notions théoriques et expérimentales permettent de mieux comprendre les résultats que l'on a observé en clinique humaine .

En Union Soviétique, les résultats semblent porter sur un très grand nombre de cas, observés pendant des années par toute une série de cliniciens et de chirurgiens russes, et concernant des types de cancers de localisation et d'histologie très variés .

De ces travaux on peut ainsi déduire que l'involution sous l'influence du traitement s'observe aussi bien dans le foyer initial de la tumeur que dans les foyers métastatiques ou les récidives .

Les signes cliniques d'involution se manifestent

- par l'arrêt de croissance de la tumeur, pendant des délais allant de quelques mois à plusieurs années .
- par la diminution des dimensions de la tumeur
- par l'épidermisation des tumeurs ulcérées
- par la diminution ou la disparition des ganglions métastatiques régionaux
- enfin par une amélioration visible de l'état général, avec reprise de poids allant de deux à douze kg .

Ces constatations trouvent confirmation dans diverses revues, comme par exemple celle de Sviatoukhine ("Résultats du traitement du cancer du sein par la médication trypanosomienne" Moscou 1957) qui fait état de malades traités uniquement par les extraits de Trypanosoma Cruzi, avec biop-

sie confirmative, et dont la guérison a été constatée après des délais allant de 5 à 7 ans .

De même en France, le Professeur Coudert a pu réunir une abondante documentation clinique, observée par un nombre relativement important de médecins .

On peut aujourd'hui dégager quelques résultats intéressants quant à l'action de l'extrait stabilisé de T.C.

Les premiers signes cliniques d'action du médicament apparaissent en général avec un retard de 3 à 6 jours sur le début de la cure . Roskin signale même des délais beaucoup plus longs .

Ces premiers signes observés sont avant tout, une atténuation des phénomènes douloureux relevant de l'envahissement par les cellules néoplasiques . (Bien entendu le traitement est sans action sur les phénomènes douloureux relevant soit d'une infection - et calmés par les antibiotiques - soit de brûlures par les agents physiques - radium, R.X....) Cette action antalgique est absolument remarquable, et notée aussi bien par les malades que par les infirmières, elle permet le plus souvent d'espacer ou même de supprimer les calmants et les stupéfiants dont ces malades ne pouvaient se passer auparavant . Dans certains cas, cette sensibilité au traitement a une valeur quasi pathognomonique des douleurs néoplasiques . Les quelques jours de retard sur le début du traitement peuvent s'expliquer par le temps nécessaire au produit pour permettre les modifications cytologiques des cellules envahissantes et leur rétrocession .

Cette action se maintient pendant la durée du traitement et même un certain temps après sa cessation . Elle ne comporte pas d'accoutumance et se reproduit à chaque reprise du traitement .

Nous donnons ici des observations cliniques de cette action contre les douleurs néoplasiques . Les douleurs produites par le cancer avancé sont bien connues de tous, mais quand on a vu les souffrances des cancéreux avant leur mort, on reste effrayé et désemparé devant le peu d'action des

antalgiques classiques et même des stupéfiants . C'est pourquoi ces quelques cas cités ici nous paraissent très démonstratifs .

OBSERVATION I.- Mme S. Germaine 67 ans

Hospitalisée le 24/12/1956 pour cancer pulmonaire gauche déjà traité et récidivant sur place .

- Douleurs atroces, permanentes et paroxystiques, au niveau de l'hémithorax gauche, des fosses lombaires et des membres inférieurs .
- Dyspnée intense avec cyanose
- Toux avec expectoration roussâtre, pas de B.K
- Etat général effondré
- Vitesse de sédimentation à 109 mm après 1 heure
  120 mm après 2 heures
- Morphine à la demande, étant donné le syndrome douloureux si grave .

Le 14/1/57 on commence le traitement par extraits de TC . Les douleurs s'estompent rapidement , et en 1 semaine on arrête les stupéfiants . La dyspnée cède, l'état général s'améliore .

Et au mois de mars, la malade se lève et marche .

Malheureusement en juillet 1957 les douleurs reprennent, l'E.G rechute, et c'est la mort le 2 août 1957 .

OBSERVATION II .- Mr H. André 57 ans

Néo du larynx avec douleurs cervicales extrêmes . On donne trois comprimés par jour de R 875 .

Quand on commence les extraits, très vite les douleurs s'estompent, on diminue le R 875, et le 10e jour on le supprime totalement .

Mort dans la cachexie, sans qu'on ait toutefois repris les antalgiques .

OBSERVATION III .- Mme V. 68 ans

Epithélioma de l'isthme de l'utérus avec envahissement pelvien . Traitement par exérèse large et radium-thérapie en février 1950 . En septembre 1950, douleurs lombaires et pelviennes continuelles, nécessitant l'emploi jour et nuit de morphine .

Le 22 septembre, on commence le traitement par extraits de trypanosomes .

- Le 3 octobre, cédation des douleurs ayant permis la suppression totale de la morphine ; ne prend plus qu'un suppositoire de barbituriques la nuit . Reprise de l'alimentation .
- Le 10 octobre, amélioration des douleurs maintenue ; s'intéresse à nouveau à ce qui se passe autour d'elle, cause volontiers .
- Après un mois de traitement; la malade rentre chez elle, et continue les soins à domicile . Mais elle interrompt le traitement, et décède 4 mois plus tard .

OBSERVATION IV .- Mme B. 43 ans

Epithélioma du col utérin, envahissement stade III .

Blocage du bassin . Fistule vésico-vaginale .

Hystérectomie, élargie puis radiothérapie dès le début .

Depuis 6 mois, pertes hémorragiques abondantes, douleurs lombaires et pelviennes obligeant à la prise constante de narcotiques et de stupéfiants . Etat général médiocre ; anémie .

- 1er traitement par extraits :
  - dès la 4e injection, amélioration des douleurs
  - à la 10e injection, ne souffre pratiquement plus ; les stupéfiants sont supprimés ; on continue des barbituriques pour la nuit .
  - à la fin du traitement, disparition des hémorragies en nappe ; reprise des forces permettant le lever l'après-midi ; reprise

de l'appétit et du poids .

- Au cours du second mois de traitement, expulsion de débris tumoraux . L'examen histologique permet de constater qu'il s'agit toujours d'un épithélioma glandulaire, mais à aspect dégénératif, nécrotique .
- Après la troisième série d'injections, la persistance des troubles de cystite et d'infection, l'exclusion fonctionnelle d'un rein, amènent en raison de l'amélioration générale, à envisager l'implantation de l'autre uretère dans l'intestin, impossible à envisager jusque là . Intervention et suites normales .
- Décès six mois plus tard ; l'état général s'est maintenu satisfaisant jusqu'aux derniers jours, et les phénomènes douloureux n'ont pas réapparu .

OBSERVATION V .- Mr R. 42 ans

Epithélioma gastrique . Opéré il y a dix ans pour ulcus . Reprise des phénomènes douloureux depuis 1 an, prenant progressivement le caractère de coelioalgies extrêmement violentes .

Laparotomie exploratrice : néoplasme gastrique envahissant le pancréas, exérèse impossible ; suites opératoires simples, mais exacerbation des douleurs obligeant à des injections répétées de Pantopon et de Dolosal .

- traitement par les extraits
- à la 4e injection, les douleurs sont considérablement amendées, le malade ne prend plus que des barbituriques le soir .
- à la fin de la série, les douleurs n'ont pas réapparu, et une reprise nette de l'état général se dessine : sommeil, appétit, reprise de forces .

Le malade quitte alors la région, et n'a pas redonné de ses nouvelles .

Nous avons donc bien vu par ces exemples la rétrocession spectaculaire des douleurs . C'est certainement le phénomène le plus constant dans ce traitement, et étant donnée l'innocuité du produit, cette action à elle seule jus-

tifierait son emploi . On ne peut invoquer uniquement l'effet psychologique du traitement, car comme nous l'avons dit déjà, cette action a été remarquée aussi bien par les malades que par les infirmières, non prévenues du type de traitement utilisé .

Une seconde action caractéristique est la diminution de la tendance aux hémorragies en nappe des tumeurs fort vascularisées ; et une lente tendance à la cicatrisation . Ceci est sans doute la conséquence de l'arrêt de la prolifération périphérique des cellules malignes, et de la production d'une réaction conjonctive jeune .

Là encore, citons à l'appui des observations cliniques .

Et d'abord le cas déjà vu plus haut de Mme B. 43 ans (Obs. IV): épithélioma du col utérin, qui après 10 injections de T.C. voit s'arrêter ses hémorragies en nappe ; persistance d'un léger écoulement séro-sanglant par la fistule vésico-vaginale .

OBSERVATION VI .- Mme P. Juliette 55 ans

- Hospitalisation le 16 juillet 1957 pour énorme tumeur maligne allant des fosses nasales au cavum .
- A la radio du crâne : atteinte osseuse diffuse des sinus droits .
- Céphalées ; exophtalmie droite ; acuité visuelle à Dr = 0
- Epistaxis à répétition
- VS accélérée (45 - 76 mm)

On pratique alors le traitement par :

. polyvitamines
. radiothérapie
. extraits de T.C.

En 10 jours, douleurs et céphalées disparaissent, les épistaxis cessent, l'appétit revient .

Elle sort du service le 29 août 1957 ; ne suit pas son traitement à

domicile régulièrement .

Elle revient le 7 octobre 57 et meurt cachectique le 29 Novembre 1957 .

OBSERVATION VII .- Mr T. Louis 84 ans

Entré le 8 août 57 pour épithélioma malpighien spino-cellulaire de la face, région malaire droite .

Douleurs, et surtout saignement facile au moindre contact .

En quelques jours de traitement, les douleurs régressent, les hémorragies se tarissent, le malade devient euphorique ; la plaque ulcéreuse semble avoir arrêté son évolution .

Puis tout reprend, ulcération, douleurs .

Cachexie et mort le 26/2/58 .

OBSERVATION VIII .- Mme C. Félicie 76 ans

Hospitalisée le 21/1/58 pour moelena très abondant .

A l'examen, néo de l'estomac, selles noires, anémie à 2 millions 300 mille globules rouges .

Anorexie, amaigrissement, urée à 1 gramme .

Traitement uniquement par Trypanosoma Cruzi :

- En 5 jours, l'appétit revient, les douleurs cèdent complètement, le moelena disparait, l'anémie se répare . L'urée revient à 0,45 .
- Elle quitte alors le service (29 mars 58) , continuant le traitement à domicile . Perdue de vue .

OBSERVATION IX .- Mr C. 59 ans

Epithélioma développé dans les cellules ethmoïdales . Exérèse et radiothérapie en Janvier 1950 .

- En Juin 50, récidive du foyer primitif et des ganglions carotidiens, avec douleurs violentes, hémorragies importantes .
- En Juillet 50, on commence le traitement par les extraits de T.C.
  - Au 10e jour, disparition de l'oedème cervical et des douleurs, diminution nette de la tendance hémorragique : quelques mucosités striées de sang persistent .
  - Arrêt du traitement au 220e jour .
- En Octobre 50 : reprise progressive des douleurs et des hémorragies . On recommence le traitement par l'extrait de T.C.
  - Au 8e jour redisparition des douleurs et des oedèmes .
  - Amélioration de l'état général qui permet d'envisager un nouveau traitement radiothérapique .

  Perdu de vue à ce moment .

OBSERVATION X .- Mr Sa. 70 ans

- Sarcome du maxillaire supérieur, évoluant depuis trois ans, à point de départ sinusien .
- Traité dès le dépistage par radiothérapie .
- Reprise évolutive depuis trois mois :
  - Douleurs très violentes dans l'hémicrâne et l'hémiface correspondante .
  - Trismus très serré et infiltration dure s'étendant aux masseters et à la loge parotidienne .
  - Muqueuse palatine bourgeonnante et ulcérée .
  - Adénopathies carotidiennes .
  - Hémorragies répétées parfois abondantes ; anémie à 1.200.000
  - Très mauvais état général .

- Traitement par : extraits de T.C.
  acide ascorbique
  fer

  . A la 5e injection : amélioration qui ira en progressant, des douleurs
  diminution du trismus
  plus d'hémorragies

  . A la 10e injection :
  élimination de séquestres osseux
  écoulement abondant
  amélioration nette de l'état général
  reprise de poids et de l'alimentation

  . Après 20 jours d'arrêt, reprise des injections de T.C.

  . Au bout de trois mois, pas de réapparition des douleurs ni des hémorragies, malgré la persistance d'une vaste perte de substance du maxillaire supérieur, à surface granuleuse .

  Décès ultérieur par hémorragie massive .

Un troisième effet des extraits est l'action sur le volume des tumeurs, leur consistance, leur développement .

Le changement de consistance des tumeurs est un phénomène fréquent, mais non constant . La dureté néoplasique cède et va parfois jusqu'à une consistance rénittente . Rarement même, on a pu observer la liquéfaction et la fistulisation du néo .

A échéance plus lointaine, on note une diminution du volume de la tumeur, un arrêt de son accroissement . Mais ceci varie selon le degré d'extension du processus néoplasique et les capacités de réaction de l'organisme .

En effet, ce traitement n'ayant pas encore fait toutes ses preuves, pour des raisons morales évidentes la plupart de ceux qui l'utilisent ont épuisé toutes les ressources de la thérapeutique classique . Ils présentent alors des tumeurs étendues, envahissantes, des métastases bien développées, et sont dans un état général voisin de la cachexie .

Il n'est donc pas étonnant, dans ce cas, que l'on n'observe le plus souvent qu'une amélioration des signes cliniques et un recul à plus ou moins brève échéance de l'issue fatale . On peut comparer ce fait aux expériences de laboratoire, où l'injection tardive de l'extrait à des souris greffées d'un cancer ne produit qu'un ralentissement dans le processus d'extension néoplasique .

Cependant, dans des formes moins avancées, lorsque l'organisme a conservé des possibilités de réaction, on peut observer une action bien plus accentuée . Les auteurs russes, qui étudient depuis plus de 20 ans le sujet, font état de régressions de tumeurs visibles comme celles du sein, de cicatrisation de tumeurs ulcérées ; ils citent même le cas de patients amenés jusqu'au stade de guérison complète maintenue pendant des délais de cinq à à sept ans, et uniquement par le traitement médical .

Les cliniciens français ont pu reproduire ces observations dans quelques cas rares . Des tumeurs intragastriques ont pu ainsi disparaitre et les parois cartonnées reprendre leur souplesse . Cette rétrocession a pu être objectivée par des interventions itératives ayant permis un contrôle précis . Des fragments avant et après traitement montrent l'amenuisement de la tumeur et la reprise d'une certaine contraction gastrique .

Le professeur Coudert cite également des cas de néoplasmes présentant un volume tumoral réduit en raison d'un diagnostic précoce, vérifiés histologiquement, et qui ont rétrocédé et cicatrisé complètement, certaines guérisons se maintenant 2 à 5 ans au moins . Citons :

OBSERVATION XI .- Mr B. 52 ans

- Epithélioma spinocellulaire de la langue, développé sur leucoplasie
- Evolution depuis 6 mois . Adénopathies sous-maxillaires . Biopsie
- Traitement conjugué par radium et injections d'extraits de T.C., commencé le 13/3/1948 .
  . Disparition des douleurs à la mastication le 18/3
  . A la fin du traitement de 1 mois, cicatrisation de la lésion mu-

queuse, régression de l'infiltration et de l'adénopathie sur laquelle aucun traitement local n'est pratiqué .

. Revu deux mois plus tard, guérison maintenue .

OBSERVATION XII .- Mr B. 54 ans

Epithélioma de la gouttière glosso-laryngée

- Février 1954, début par enrouement chronique, chez un gros fumeur
- 16 Juillet 54, biopsie . Radiumthérapie du 25 au 28 Juillet, puis radiothérapie (35 séances) ; radiodermite . Amaigrissement de 4 Kg en 2 mois .
- du 25 Octobre 1954 au 27 septembre 1955 : ulcération persistante de la muqueuse, douleur à la déglutition, dysphagie . Mauvais état général ; pertes des forces .

Localement : envahissement de la région sus-hyoïdienne par un oedème dur, muqueuse ulcérée, bourgeonnante .

- Traitement par l'extrait de trypanosoma cruzi, par séries de 15 injections, repos de 8 jours .

. Dès la première série, amélioration de la déglutition et des douleurs, diminution notable de l'oedème .

. Après la deuxième série, impression de cicatrisation des plaies devenues indolores, et reprise du sommeil, de l'appétit, du poids .

. Le 20/12/55 : après 3 mois de traitement, cicatrisation constatée, par le médecin spécialiste habituel, des lésions muqueuses . Diminution considérable de l'infiltration des tissus sus-hyoïdiens . A repris pratiquement son poids normal . Bon état général .

- Traitement régulièrement entretenu, au même rythme .
- Revu le 28 Octobre 1956 : va bien ; a eu une pneumonie fin août : évolution favorable sous traitement antibiotique . Boit et fume à nouveau . Se promène et a pu voyager en chemin de fer sans fatigue . Dort et mange normalement .

A l'examen : cicatrice déprimée et souple, sur le versant postérieur de la langue ; pas d'adénopathies ; quelques douleurs modérées, intermittentes, calmées par la prise d'aspirine, à la base de la langue.

Ces cas de guérison clinique sont encore rares évidemment . Mais répétons-le, rien ne permet dans l'état actuel des choses, de préjuger des résultats d'un traitement commencé assez tôt .

De toute façon, si la guérison définitive n'est pas souvent réalisée, on relève de façon à peu près constante dans les observations, une très nette amélioration de l'état général, avec une survie pouvant atteindre plusieurs mois sans douleurs, rendant l'existence bien plus supportable à ces malades désespérés .

De nombreux auteurs ont vu des malades confinés au lit et pour lesquels un pronostic fatal à brève échéance semblait assuré, s'intéresser à nouveau à leurs affaires, reprendre une activité non négligeable .

Le facteur purement psychique ne semble pas non plus en cause, puisque ces faits ont été observés chez des malades ignorant la nature exacte de leur mal et le but exact du traitement suivi .

La reprise de poids (notée surtout à la fin du 1er mois de traitement elle peut atteindre parfois 8 à 10 Kg), la reprise de l'appétit, des forces permettant aux malades de se relever, une sensation d'euphorie, sont retrouvées dans presque toutes les observations .

Cette amélioration physique, conjuguée à l'arrêt de l'évolution et aux modifications de la tumeur, ont pu permettre des exérèses limitées secondaires, et des guérisons maintenues dans des délais allant jusqu'à 8 ou 9 ans .

Sous l'influence de ce traitement médical, des formes jugées inopérables en raison de l'extension des lésions peuvent régresser jusqu'à un stade opérable . Les publications russes en font largement état, et il en existe quelques cas en France . On a même signalé que les biopsies, sous l'influence de ce traitement, n'auraient aucune influence fâcheuse sur l'évolution des lésions .

De même, à plusieurs reprises, il a été signalé une amélioration de

la tolérance à un traitement radiothérapique mené conjointement, en particulier une nette diminution des phénomènes inflammatoires et fluxionnaires secondaires . Cette possibilité de pratiquer ensemble le traitement classique et les injections de Trypanosoma Cruzi, paraissant augmenter l'efficacité de l'un et de l'autre, en fait du coup une arme extrêmement précieuse qu'il serait fort regrettable de délaisser .

Nous donnons ici encore quelques cas typiques, où l'on retrouve l'action sur l'état général, un évolution prolongée, le traitement par les rayons et d'autres médicaments adjuvants menés de front avec les injections d'extraits .

OBSERVATION XIII .- Mr C. Jean 59 ans Ouvrier agricole

Hospitalisé le 13/10/56 pour épithélioma spinocellulaire infiltrant de la bronche souche gauche, avec biopsie confirmatrice .

- Asthénie, anorexie, état cachectique
- Dyspnée, violente douleur thoracique gauche, toux pénible
- Traitement : théophylline + polyvitamines + extraits de T.C.
  . En 5 jours : douleurs, dyspnée et toux disparaissent, l'appétit revient progressivement

Et le malade se maintient ainsi pendant 14 mois, au bout desquels il meurt au milieu de fièvre et de douleurs .

OBSERVATION XIV .- Mr Edouard B. 75 ans

Hospitalisé le 14/2/58 .

- Néoplasie de l'estomac avec ascite, oedème des membres inférieurs métastases au foie .
- Etat général lamentable .
- Traitement : extraits de T.C. + extraits de foie + vitamines

Très rapidement :
. l'appétit revient

. les douleurs s'en vont
. les oedèmes fondent
. la dyspnée cède

Et le malade sort très amélioré le 5/3/58 . Il continue son traitement par extraits de Trypanosoma Cruzi à domicile, l'état général demeure satisfaisant . Il est alors perdu de vue .

OBSERVATION XV .- Mlle G. 52 ans

- Epithélioma glandulaire du sein, évoluant depuis deux ans . Ulcération étendue et sans tendance à la cicatrisation . Métastases osseuses multiples, en particulier fémur soufflé et décalcifié dans sa totalité. Douleurs osseuses violentes empêchant le sommeil .
- Essais sans résultats de divers traitements, en particulier les oestrogènes .
- Le 6/12/49 on commence le traitement par extraits de T.C.
- Le 27/12 : amélioration des douleurs et de l'état général
  arrêt de l'accroissement des métastases
  tendance à la cicatrisation de l'ulcération du sein

  On continue alors le traitement sans interruption .
- Le 3/2/50 : ulcération comblée, fémur en voie de recalcification
- Le 28/2/50 : cicatrisation de l'ulcération du sein .
- En Octobre 50 : absence persistante de signes d'évolutivité, bon état général
- Début 51 : décès .

Il s'agit là d'une très belle observation rapportée par le professeur Coudert dans la semaine des Hôpitaux : cancer du sein, état gravissime, échec de tous les traitements classiques . En trois mois de traitement par les extraits, l'état général redevient satisfaisant, l'ulcération se cicatrise, on prolonge la vie de cette malade encore une douzaine de mois dans de bonnes conditions, alors que tout paraissait perdu .

OBSERVATION XVI .- Mme B. 45 ans

- Epithélioma du col utérin stade III . Envahissement du paramètre gauche et du cul-de-sac vésico-utérin . Pas d'intervention possible .
- Soignée par radiothérapie à deux reprises
- Apparition d'une sciatique rebelle, douleurs lombaires, cystite et reprise de l'évolution locale .
- Le 6 Juin 1951 on commence les extraits de T.C.
  . au 6e jour, amélioration des douleurs lombaires et pelviennes maintenue pendant deux mois de traitement .
  . disparition de la sciatique
- Puis apparition secondaire de signes d'infection générale, et chute de l'état général .

OBSERVATION XVII .- Mme J. 75 ans

- Néo gastrique évoluant depuis 1 an . Amaigrissement de 15 Kg . Anorexie avec troubles du goût . Glossite, anémie .
- Tumeur épigastrique palpable depuis 7 mois .
- Radiologiquement : néo de la région antrale, avec rigidité étendue sur 12 cm sur chaque bord et volumineuse tumeur amputant le bord inférieur
- Apparition récente de douleurs épigastriques la réveillant la nuit .
- Le 1er Août 1952 : traitement par extraits de T.C. en cures répétées de 12 jours séparées par 10 jours de repos :
  . disparition des douleurs et de la glossite, maintenue jusqu'à la fin ; rétrocession des troubles du goût, mais tardive .
  . reprise nette de l'appétit ; reprise très marquée de l'activité
  . légère reprise de poids (5Kg)
  . graphie de contrôle après deux mois de traitement : reprise de la contractilité du bord supérieur de l'antre, affaissement et limitation de la tumeur du bord inférieur .

Amélioration fonctionnelle maintenue après 4 mois d'observation .

Ultérieurement, évolution d'un syndrôme aigu de sténose du pylore .

Intervention : infiltration limitée de la région antrale ; pas de tumeur perceptible ; gastro-entéro-anastomose sans difficultés .

Décès par péritonite post-opératoire .

C O N C L U S I O N S

Les effets cliniques observés par un nombre important de Cliniciens peuvent se grouper ainsi :

A - Les extraits stabilisés de T.C agissent quel que soit le type histologique de la néoplasie. Les épithéliomas paraissent, à longue échéance, plus intéressants à traiter que les sarcomes, mais ceux-ci sont loin d'être insensibles.

B - Deux faits sont primordiaux dans l'efficacité des extraits :

1 - Le degré d'extension du néoplasme

2 - La durée du traitement

I - Le degré d'extension de la tumeur.

Les expériences de laboratoires sur des animaux porteurs de tumeurs malignes le prouvent abondamment ; un cancer pris à son début, ayant encore un volume très réduit, donne des résultats spectaculaires : fonte totale, cicatrisation des ulcères, guérison même (cas des souris greffées, où le traitement a été entrepris 7 jours après la greffe, alors que les tumeurs étaient nettement perceptibles, et chez lesquelles on observe 80 % de guérison définitive après 15 jours de traitement). De même les observations en clinique humaine montrent bien que plus le traitement est commencé tôt, plus les chances d'une longue survie sont grandes ; on a pu le vérifier dans quelques cas de néo de la langue ou du larynx pour lesquels les malades avaient refusé toute intervention chirurgicale ou physiothérapique. C'est le cas de M.B (n° 11)

présentant un cancer de la langue développé sur leucoplasie depuis moins de 6 mois et dont la guérison se maintient 6 ans après son traitement.

On peut ainsi espérer obtenir par ce traitement une guérison stable, dans les formes initiales des néoplasies. Le problème reste encore celui du diagnostic précoce, comme pour les traitements classiques.

Dans les cas plus avancés, on obtient un ralentissement de l'évolution néoplasique, donnant une survie prolongée au-delà des délais habituels d'évolution. L'amélioration de l'état général, une euphorie marquée, permet souvent aux malades de reprendre leurs activités, bien qu'ils restent des cancéreux, de santé instable et fragile.

Dans les cas de néoplasmes très avancés, on obtient encore une certaine amélioration, surtout des signes accompagnateurs (douleur, hémorragie, psychisme). Mais l'état de grande décompensation de ces malades, leurs faibles possibilités de réaction, l'énorme destruction organique, obligeraient à utiliser de fortes doses thérapeutiques ; or ces doses provoquent une lyse massive, avec réactions générales fébriles, un syndrome toxi-infectieux ; on est donc obligé de diminuer les doses, et par conséquent de rendre incomplète l'action du médicament. Cependant dans ces cas qui semblent échapper à tout espoir de thérapeutique, la médication trypanosomique doit être entreprise, au moins dans un but palliatif. Elle permet d'éviter l'emploi des stupéfiants, ralentit la cachexie, et de toute façon amène les malades à leur fin dans des conditions autrement meilleures que les traitements classiques.

II - La durée du traitement

C'est là également un fait capital montré par l'expérience, le traitement doit être de longue durée. En effet, les résultats sont souvent spectaculaires très rapidement, mais ils sont sans lendemain si le traitement n'est pas entretenu un temps suffisant.

Les tumeurs en régression qui ont pu être enlevées ont montré à l'examen microscopique la persistance de cellules néoplasiques dispersées, quiescentes et rarement en mitose, mais capables de reprendre leur évolution et de reproduire un néoplasme dans toutes ses potentialités. La plupart des malades cités ont vu reprendre l'évolution de leur mal un certain temps après l'interruption du traitement trop court.

Comment fixer la durée de ce traitement ? ceci est difficile, en raison de l'absence de critère de guérison complète.

Cependant il semble établi qu'il doit durer plusieurs mois, à raison de séries de 10 à 15 jours d'injections séparées par une huitaine de jours de repos. Toutefois, comme il s'agit d'un produit biologique capable de déclancher une sensibilisation, il faut se rappeler qu'un traitement repris après un intervalle de plus de 12 jours est susceptible d'entraîner des accidents banaux d'anaphylaxie, lesquels sont en général aisément réprimés par les anti-histaminiques. Plusieurs séries sont permises et même nécessaires, étant donné la réversibilité de l'action de l'extrait, et l'absence totale d'accoutumance.

Pendant la période des injections, celles-ci doivent être quotidiennes sinon bi-quotidiennes. Et même certains cliniciens préconisent un traitement d'attaque de 3 ampoules intra-musculaires réparties dans la journée, pour revenir dans une seconde série à 1 I.M. par jour. D'ailleurs il semble que l'adjonction d'un solvant retard comme le subtosan à 25 % pourrait prolonger la durée d'action du produit, sans toutefois dépasser les 24 heures.

Le produit utilisé est présenté actuellement en ampoules contenant chacune 3 milliards de germes. C'est une dose moyenne, et il semble qu'on aille vers une augmentation sensible des doses, le produit étant absolument dénué de toute toxicité.

C - Un autre intérêt de ce traitement réside dans le fait qu'il est compatible avec les thérapeutiques classiques, qu'il peut utilement compléter :

- C'est un adjuvant précieux de l'exérèse puisqu'il permet d'atteindre les cellules malignes qui peuvent passer dans la circulation, il permet d'éviter les récidives à partir de métastases microscopiques ou inaccessibles en raison de leur siège anatomique. La biopsie n'a alors aucune influence fâcheuse sur l'évolution des lésions.
- Dans les cas primitivement inopérables, il peut réduire l'extension apparente de la tumeur et la ramener à un stade justiciable d'une intervention méthodique. Il sera ensuite continué dans les suites opératoires pour compléter la récession des foyers inaccessibles.
- De même dans les cas où l'état général ne permet pas l'utilisation des rayons, il ramènera souvent l'organisme du malade en état de supporter la radiothérapie, permettant également de diminuer les champs de radiations.

D - Enfin pour résumer les diverses actions de la médication trypanosomienne, disons :

- Qu'elle agit avec rapidité, l'action se manifestant en général dès le 3ème ou 4ème jour.
- Elle calme remarquablement les douleurs d'origine néoplasique .
- Elle reconstitue l'état général déficient, en même temps qu'elle est euphorisante.
- Elle arrête les hémorragies par érosion cancéreuse dans la plupart des cas.
- Elle agit aussi bien sur la tumeur princeps que sur les métastases.

Cette action est absolument dénuée de toxicité, pratiquement indéfiniment renouvelable, et l'on n'observe pas d'accoutumance. Elle est spécifique et nettement différente de l'action d'autres produits anticancéreux connus : colchicine, hormones, antibiotiques. Si le processus semble intervenir dans le métabolisme spécial du noyau de la cellule néoplasique et influencer ses caractères de malignité, son mode d'action exact et la fonction intéressée ne sont pas encore connus.

Tels sont les divers éléments que nous connaissons de la médication trypanosomienne. C'est un réel progrès, si ce n'est pas l'arme absolue. Il est prudent, dans l'état actuel des choses de pratiquer chez les cancéreux, les thérapeutiques classiques. Mais le traitement trypanosomien apportera une sécurité supplémentaire en participant à la destruction des cellules néoplasiques isolées échappant au traitement total, et en agissant par lui-même, de sa propre action. Il sera même parfois la seule thérapeutique possible, et dans les cas pris assez tôt, il peut faire espérer par lui seul une guérison définitive.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur GALLIARD

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

ROSKIN et BONGARD : "De l'action de l'endotoxine schyzotrypanosomique sur les tumeurs malignes".
Bulletin de biologie et de Médecine expérimentale de l'U.R.S.S.
Volume 6 - Mai 1939.

J. COUDERT : Journal de Médecine de Lyon 5 Mars 1958.
"Les traite. biologiques du cancer d'après les travaux russes récents".
pp. 217-219.

SVIATOUKHINE B.M. : Résultats du traitement du K. du sein par la médication trypanosomienne.
Typographia n° 1 Moscou 1957.

COUDERT et JUTTIN : Comptes rendus hebdomadaires des séances de la Société de Biologie.
Séance du 16 Janvier 1950.
Tome CXLIV p. 847.

SPADOTTO Joseph : Thèse Paris 1958.

Maladie de Chagas et cancer Martinez Maramon Thèse Paris 1949.

Semaine des Hôpitaux 1956.